

Germanium in Biologie und Medizin

**Unter besonderer Berücksichtigung der Literatur
der letzten 15 Jahre**

von

Nedjatollah Rezvani

aus Nahawand (Iran)

1967



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41533917_0009



Aus dem Institut für gerichtliche Medizin und Kriminalistik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. Dr. E. Weinig

Germanium in Biologie und Medizin

**Unter besonderer Berücksichtigung der Literatur
der letzten 15 Jahre**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Nedjatollah Rezwani
aus Nahawand (Iran)

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen
Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. E. Wetterer
Referent: Priv.-Doz. Dr.Dr. M. Geldmacher-v.Mallinckrodt
Koreferent: Prof. Dr.Dr. E. Weinig

Tag der mündlichen Prüfung: 20. 11. 1967

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. <u>Einleitung und Problemstellung</u>	3
B. <u>Technische Verwendung von Germanium</u>	5
C. <u>Germanium im Biologischen Material</u>	7
I. <u>Pflanzen</u>	7
II. <u>Tiere</u>	8
III. <u>Germaniumbilanz des Menschen</u>	8
D. <u>Biologische Wirksamkeit von Germanium</u>	10
I. <u>Wirksamkeit auf Mikroorganismen</u>	10
II. <u>Wirkung auf höhere Pflanzen</u>	12
III. <u>Biologische Wirksamkeit und Toxizität für Tiere und Mensch</u>	14
a) Anorganische Germaniumverbindungen	14
d) Absorption, Speicherung, Ausscheidung	14
β) Toxizität	19
b) Organische Germaniumverbindungen	29
d) Tetraalkylgermaniumverbindungen	29
β) Trialkylgermaniumverbindungen	31
γ) Andere Verbindungen	32
E. <u>Therapie mit Germaniumpräparaten</u>	35
I. <u>Germanium als Mittel gegen Anämie</u>	35
II. <u>Wirkung auf Tumoren und gegen Tuberkulose</u>	37
III. <u>Germanium in Zahnfüllungen</u>	38
IV. <u>Sonstige therapeutische Verwendung</u>	38
F. <u>Zusammenfassung</u>	39
G. <u>Tabellen</u>	40
H. <u>Literaturverzeichnis</u>	60

A. Einleitung und Problemstellung

Im Jahre 1871 sagte Mendeljeff auf der Basis seines neuformulierten Periodensystems die Existenz des Elements Ekasilizium, eines silbergrauen Metalls vom Atomgewicht 72, der Dichte 5,5 und dem Atomvolumen 13 voraus. Diese Voraussagen wurden glänzend von Clemens Winkler bestätigt, als er 1886 dieses Element aus dem Freiburger Mineral Argyrodit isolierte. Die Eigenschaften dieses neuen Elementes, das er nach seinem Heimatland Germanium nannte, waren den von Mendeljeff vorhergesagten bemerkenswert ähnlich. Germanium ist ein sprödes, grauweißes, glänzendes Metall mit dem Atomgewicht 72,59, der Ordnungszahl 32 und der Dichte 5,35 (Römpp), einem Schmelzpunkt von $958,5^{\circ}\text{C}$, und einem Siedepunkt von 2700°C (Rosenfeld). Germanium tritt in zwei- und vierwertiger Form auf, wovon die vierwertige die weitaus stabilere ist, was ja auch auf Grund seiner Stellung im Periodensystem zu erwarten ist. Germanium bildet Oxyde, Halogenide, verschiedene Hydride und eine große Anzahl von organischen Verbindungen. Es ist unlöslich in Salzsäure, wenig löslich in Schwefelsäure, und wird von Salpetersäure in das Oxyd umgewandelt. Das Metall und viele seiner Legierungen dehnen sich beim Erstarren aus. (Browning).

Germanium kommt, wenn auch im allgemeinen nur in sehr geringen Mengen, überall auf der Erde und im Weltall vor. Nach Mason beträgt die Häufigkeit von Germanium im Weltall 50,5 Atome Germanium auf 10^6 Atome Silicium oder 55 ppm. Es ist somit im Kosmos häufiger vorhanden als Arsen, Rubidium, Strontium, Molybdän und alle Elemente mit einer Ordnungszahl über 41. In der Erdkruste beträgt seine Konzentration laut El Wardani 1 ppm, laut Mason 2 ppm und laut Goldschmidt 7 ppm, ist somit größer als

die von Gold, Silber, Cadmium, Wismut, Antimon und Quecksilber und liegt im gleichen Bereich wie Molybdän, Arsen, Zinn, Bor und Beryllium. Es ist in manchen Kohlen sehr stark angereichert: 1,6% und 7,5% Germaniumoxyd wurden in zwei Kohlenaschen gefunden, im Mittel 500 ppm (Goldschmidt). Der Flugstaub von Gasanstalten kann laut Römpp bis 0,75%, laut Browning bis 3% Germanium enthalten. Seine Konzentration im Seewasser ist sehr viel geringer, sie beträgt nur 0,05 ppb. Hier ist unter Umständen mit starken Niederschlagsbildnern für Germanium im Ozeanwasser zu rechnen, wie sie wahrscheinlich auch für Titan und Vanadium bestehen, da Germaniumdioxid teilweise löslich ist und das Flußwasser erreichen muß.

Da Germanium anfangs nur in äußerst geringen Mengen vorhanden war, beanspruchte es nur in geringem Mass das Interesse der Wissenschaftler. Erst ungefähr 50 Jahre nach seiner Entdeckung 1923 wurde es erstmals als mögliches Mittel gegen Anämie genutzt. Die industrielle Produktion setzte kurz vor dem 2. Weltkrieg ein. Von besonderem Interesse waren damals seine Halbleitereigenschaften, heute jedoch wurden weitere Anwendungen für Germanium gefunden. Die Weltproduktion betrug 1948 ungefähr 0,5 t, 1955 bereits 32 t.

In dieser Arbeit soll ein Überblick gegeben werden über

- 1) die biologische Wirksamkeit respektive Toxizität von Germanium und seinen Verbindungen,
- 2) seinen Gehalt in Organen und Körperflüssigkeiten unter normalen Umständen, bei chronischer Zufuhr und akuter Vergiftung.

B. Technische Verwendung von Germanium

Germanium ist ein äußerst wichtiges Halbleitermaterial. Durch Beifügung von fünfwertigen Verunreinigungen erreicht man ein Ansteigen in der Anzahl der negativen Ladungen und produziert so einen negativen Typ von Germanium. Auf der anderen Seite kann man durch dreiwertige Verunreinigungen einen positiven Typ von Germanium erzeugen. Durch eine Verbindung von P-Typ und N-Typ-Germanium erreicht man einen Gleichrichtereffekt, wenn das Gerät in geeigneter Weise in einen Stromkreis eingeschlossen wird. Auf den gleichen Eigenschaften beruhen Germaniumdioden, Trioden und Tetroden, die nunmehr die herkömmlichen Vakuumröhren in der Elektronik ersetzen. Man wendet diese Transistoren in Radioapparaten, in Fernsehgeräten, in Hörgeräten, an Meßinstrumenten, in Computern, in ferngesteuerten Raketen, in Geräten für die Autoausrüstung usw. an. Die offensichtlichen Vorteile für alle diese elektrischen Geräte sind folgende:

- 1) Äußerst geringe Größe und geringes Gewicht,
- 2) sehr geringer Stromverbrauch und ständige Arbeitsbereitschaft,
- 3) Widerstandsfähigkeit und mechanische Stabilität in tragbaren Ausrüstungen.

Die fotoelektrischen Eigenschaften von Germanium werden im Bau von Fotodioden und fotoelektrischen Zellen ausgenutzt.

Auf Grund seiner günstigen piezoelektrischen Eigenschaften verwendet man Germanium in Dehnungsmessern.

Der Widerstandsverlauf bei sehr geringen Temperaturen

macht Germanium zu einem ausgezeichneten Material für Widerstandsthermometer in diesem Bereich. So wurde ein Widerstandsthermometer entwickelt, das man im Bereich von $1 - 35^{\circ}$ Kelvin gebrauchen kann, und das bei $4,2^{\circ}$ Kelvin eine Genauigkeit von einigen $1/000$ Grad besitzt. Solche Thermometer sind z.B. für Raumfahrzeuge interessant.

Auch in der Optik bestehen Anwendungsmöglichkeiten für Germanium. So kann man Germanium, das mit Siliziumoxyd beschichtet ist und Glas, das Beimengungen von Germaniumdioxyd enthält im IR-Bereich anwenden. Germaniumdioxydgläser haben außerdem einen hohen Brechungsindex, was sie besonders für Weitwinkel- und Mikroskopobjektive geeignet macht. Katalytische Eigenschaften von Germaniumverbindungen werden in der Produktion von Kunststoffen angewandt.

Dennoch geht aus dem Gesagten hervor, daß in der Industrie im allgemeinen nur sehr geringe Mengen von Germanium verwendet werden und daher eine Beeinträchtigung des Menschen durch Germaniumverbindungen nicht gegeben sein wird.

(G.I.C.1964)

C. Germanium im Biologischen Material

I. Pflanzen

Wie oben ausgeführt wurde, kommt Germanium überall in der Erde und besonders in manchen Kohlesorten vor. Es war daher von Interesse zu wissen, ob Germanium auch in Pflanzen in dieser Menge enthalten ist. Geilmann und Brünger (1935) untersuchten den Germaniumgehalt von Pflanzen. Sie konnten bei Pflanzen in der freien Natur Germanium nur in sehr wenigen Fällen nachweisen, jedoch fanden sie in Unkräutern von Schuttablade- stellen in allen Fällen Germanium. Sie führen das darauf zurück, daß sich dort in größerer Menge Kohlenasche befindet, in der bekanntermaßen Germanium vermehrt enthalten ist (Tabelle 1).

Schroeder und Ballassa (1967a) hingegen fanden Germanium in sehr vielen (132 von 151) von ihnen untersuchten Pflanzen und aus Pflanzen hergestellten Erzeugnissen (Tabellen 2, 3). Der Grund für dieses Ergebnis liegt wohl in ihrer sehr vorsichtigen Veraschungstechnik, bei der sie nur organische Germaniumverbindungen, die unter 107° flüchtig sind, verloren hätten, und in ihrem empfindlichen Nachweisverfahren - spektrophotometrische Absorptionsmessung des Komplexes mit Phenylfluoron - mit dem sie noch 0,02 γ Germanium pro Gramm Frischgewicht entdecken konnten. Düngung mit Superphosphat hatte im Mittel keinen Einfluß auf den Germaniumgehalt der Pflanzen (Tabelle 3).

II. Tiere

Rosenfeld (1960) konnte in 15 repräsentativen Rattengeweben kein Germanium nachweisen. Seine Nachweisgrenze lag bei 0,4 μ Germanium pro Gramm Frischgewicht, wobei mindestens 2 μ Germanium vorliegen mussten.

Schroeder und Ballassa (1967a) hingegen fanden Germanium in allen untersuchten Geweben unbehandelter Tiere (Tabelle 4) und in allen untersuchten Seetieren, Fleischsorten und Milchprodukten (Tabelle 2).

III. Germaniumbilanz des Menschen

Untersuchungen hierüber wurden von Schroeder und Ballassa (1967a) durchgeführt. Germanium ist, wie aus dem Gesagten hervorgeht, in der Natur und somit auch in der Nahrung des Menschen überall in geringen Mengen vorhanden. Berechnungen aus Tabelle 2 ergeben, daß je nach den Ernährungsgewohnheiten zwischen 400 μ und 3500 μ Germanium pro Tag mit der Nahrung aufgenommen werden können. Ausgewählte Krankenhauskost enthielt im Mittel 1474 μ Germanium pro Tag. Ein Institutsabendessen enthielt 351 μ Germanium.

Die Ausscheidung erfolgt fast ausschließlich über die Nieren und bewegte sich bei vier Patienten im Bereich von 0,40 μ pro ml bis 2,16 μ pro ml Germanium, was bei 1,4 Liter Urin pro Tag einer Ausscheidung von 560 μ bis 3024 μ Germanium pro Tag, im Mittel 1770 μ Germanium pro Tag entspräche. Bei der Untersuchung von Blut fanden die Autoren im Serum im Mittel 0,29 μ Germanium pro ml, in den roten Blutkörperchen im

Mittel 0,65 μ Germanium pro ml.

Genauere Untersuchungen zu diesen Bilanzfragen bei Tieren sind im folgenden Kapitel wiedergegeben.

D. Biologische Wirksamkeit von Germanium

I. Wirksamkeit auf Mikroorganismen

Geilmann und Brünger (1935) gaben in die Nährlösung von *Aspergillus niger* Germanium als Germaniumdioxyd in einer Konzentration von 0,1 bis 100 mg/100 ml. Es ergab sich eine sehr starke Anreicherung des Germanium in der Asche des Pilzes, jedoch wurde keinerlei toxische Wirkung beobachtet.

Da organische Zinnverbindungen eine zum Teil bemerkenswerte Aktivität gegenüber Mikroorganismen entwickelt hatten, untersuchte man in erster Linie im Hinblick auf den therapeutischen Wert auch eine Reihe von organischen Germaniumverbindungen.

Carpenter und Mitarbeiter (1935) fanden einen zeitweise stimulierenden Effekt von Dimethylgermaniumoxyd (0,01 molar) in der Nährlösung auf die Wachstumsrate von Mikroorganismen vieler Arten. Ausgedehnte Untersuchungen über die Wirkung von organischen Germaniumverbindungen auf Mikroorganismen wurden vom Arbeitskreis um Sijpesteijn durchgeführt.

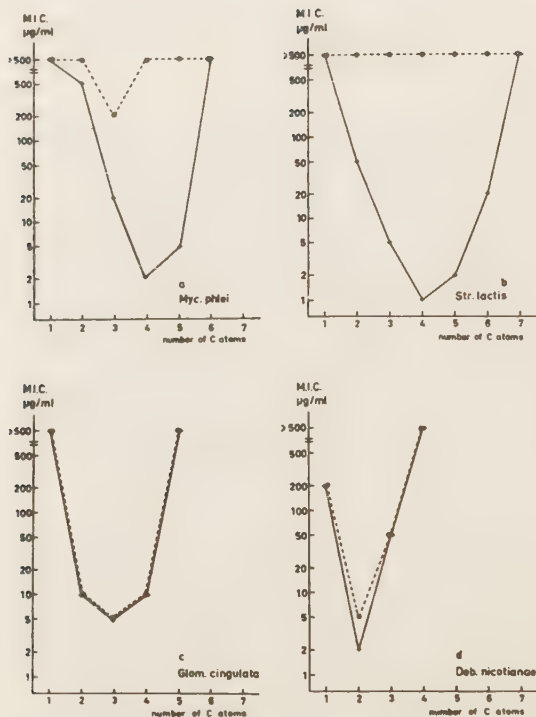
(Sijpesteijn, A.K.; Rijkens, F., Luijten, J.G. and Willemsens, L.C. 1962; Sijpesteijn, A.K., Rijkens, F. and van der Kerk, G.J.M. 1964 a, b; Rijkens, F. and van der Kerk, G.J.M. 1964). Die wachstumshemmende Wirkung einer Reihe von organischen Germaniumverbindungen mit verschiedenem Grad der Alkylierung wurde an einigen Pilzen festgestellt. Es zeigte sich, daß nur die trisubstituierten Verbindungen eine wahrnehmbare Wirkung zeigten. Eine Reihe von disubstituierten Verbindungen wurden an gram-positiven und gram-negativen Bakterien getestet. Sie zeigten keinerlei Wirkung bis

zu einer Konzentration von 500 γ /ml. Deswegen beschränkte dieser Arbeitskreis seine weiteren Studien auf die trisubstituierten organischen Germaniumverbindungen.

Das Wachstum der untersuchten Hefen wurde bei Konzentrationen von 200 bis 500 γ /ml gehemmt. Die gramnegativen Bakterien *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Salmonella typhosa* wurden auf einer Blut enthaltenden Nährlösung mit einem Gehalt von 300 bis 500 γ /ml an trisubstituierten Germaniumverbindungen nicht wahrnehmbar gehemmt. Von den gram-positiven Bakterien wurden weder *Bacillus subtilis*, *Bacillus megaterium* und *Streptococcus faecalis* noch der pathogene Keim *Bacillus anthracis* von einer Reihe von Trialkyl-Germaniumverbindungen bis zu einer Konzentration von 500 γ /ml gehemmt. Das Wachstum von *Staphylococcus aureus* wurde durch eine Konzentration von 50 bis 200 γ /ml deutlich beeinträchtigt. *Streptococcus lactis* und *Mycobacterium phlei* waren gegen einige der Verbindungen äußerst empfindlich. Dabei erwiesen sich die Verbindungen, deren Substituenten 4 C-Atome enthielten, als die aktivsten (siehe Abbildung 1). Wegen der außergewöhnlichen Empfindlichkeit von *Mycobacterium phlei* untersuchte man auch die wachstumshemmende Wirkung auf *Mycobacterium tuberculosis*, aber die beobachtete Empfindlichkeit war zu gering für eine therapeutische Anwendung. Die meisten dieser Experimente wurden mit dem Acetatderivaten durchgeführt.

Der Einfluß des vierten Substituenten wurde für einige Trialkyl-Germaniumverbindungen untersucht. Es erwies sich, daß Chloride und Bromide gleiche Wirksamkeit hatten, wie die Acetate. Der Grund hierfür ist in der schnellen Hydrolyse der Acylgruppe im wässrigen Medium zu suchen, die zu der Bildung der

Abbildung 1



Die antimikrobielle Aktivität von Trialkylgermanium-acetat ($R_3GeOOCCH_3$) in Relation zur Anzahl der C-Atome in jedem Substituenten R;

der Einfluß vom Blut auf die antibakterielle (a, b) und die gegen Pilze gerichtete (c, d) Aktivität

MIC = mindeste hemmende Konzentration

+—+ = +Pepton-Glucose Agar

O---O = Pepton-Glucoseagar + 5% Blut

(Sijpesteijn und Mitarbeiter 1964b)

entsprechenden Germaniumoxydverbindungen führt.

Der Einfluß des p_H -Wertes des Mediums auf die Aktivität gegenüber Pilzen wurde für Triäthyl- und Tripropyl-Germaniumacetat untersucht. Es ergab sich kein Unterschied im Bereich zwischen p_H 4, 8 und 6, 7. Bei den Experimenten wurde festgestellt, daß bei den empfindlichen gram-positiven Bakterien die Empfindlichkeit stark mit der Zusammensetzung der Nährlösung schwankte. Auf Medium, das Blut oder entrahmte Milch enthielt, war die Empfindlichkeit stark herabgesetzt gegenüber Medien ohne diese Bestandteile. Bei den hierauf untersuchten Pilzen konnte ein derartiger Effekt nicht beobachtet werden (siehe Abbildung 1).

Organische Germaniumverbindungen mit therapeutischem Wert konnten bisher nicht gefunden werden.

II. Wirkung auf höhere Pflanzen

Daß in sehr vielen Pflanzen Germanium in sehr geringen Mengen vorkommt, wurde bereits in Kapitel C festgestellt. Geilmann und Brünger untersuchten 1935 die Aufnahme und Wirkung von Germaniumdioxid auf verschiedene Pflanzen. Es zeigte sich, daß alle untersuchten Pflanzen (Gerste, Buchweizen, Senf, Hafer, Wasserlinsen) Germanium aus dem Boden aufnahmen und gegenüber dem Boden anreicherten (Tabelle 5).

Bei Hafer zeigten geringe Germaniumkonzentrationen (0,5 - 1 mg pro kg Boden) eine stimulierende Wirkung auf Wachstum und Rispenbildung. Höhere Konzentrationen (5 - 10 mg Germaniumdioxid pro kg Boden) führten zu Schädigungen an Blättern und minderten den Ertrag. Bei Buchweizen und Senf konnten keine Einwirkungen festgestellt werden. Bei Gerste erwies sich ein

Germaniumdioxidgehalt von 2,5 und 5 mg Germanium pro kg Boden als anfangs deutlich stimulierend auf das Wachstum, doch überwog später der toxische Effekt - Welkwerden der Blätter, schwarze Blattspitzen- und der Ernteertrag war deutlich gemindert. Bei höheren Dosen traten die genannten Wirkungen sofort auf.

III. Biologische Wirksamkeit und Toxizität für Tiere und Mensch

a) Anorganische Germaniumverbindungen

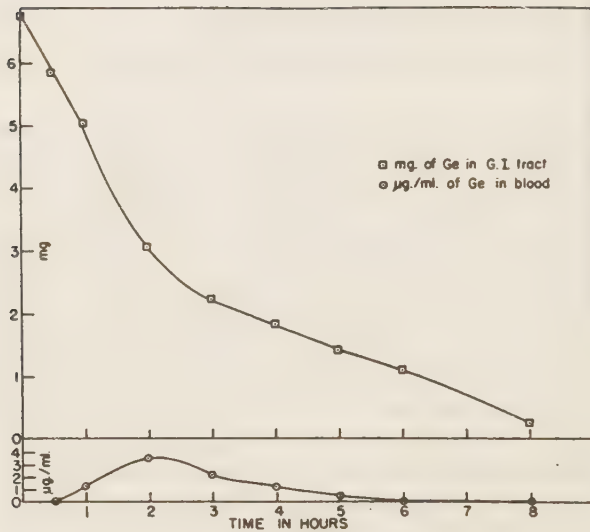
d) Absorption, Speicherung, Ausscheidung

Die ersten Untersuchungen zum Metabolismus von Germaniumdioxid stammen von Müller und Iszard (1922). Sie gaben einem Meerschweinchen innerhalb von vier Tagen 187,3 mg Ge O₂ und konnten am fünften Tag mittels einer gravimetrischen Bestimmungsmethode 2,91% der angewandten Menge aus Blut, Lunge, Leber, Niere und den langen Knochen zurückgewinnen. Sie schlossen aus diesem Ergebnis auf eine schnelle Ausscheidung von Ge O₂ und konnten dies in einem Versuch mit einem Kaninchen bestätigen. Sie gaben ihm intraperitoneal 234,2 mg Ge O₂ und konnten am ersten Tag nach der Injektion 56,66% im Urin und 2,98% im Stuhl feststellen. Die Gesamtausscheidung bis zum dreizehnten Tag waren 62,77% der angewandten Menge im Urin und 19,03% im Stuhl.

Bei einem Menschen, der aus therapeutischen Gründen 356 mg Ge O₂ peroral einnahm, konnten sie im Urin vom ersten bis vierten Tag 58,14%, vom vierten bis sechsten Tag 1,82% und vom sechsten bis siebten Tag 0,64% der applizierten Dosis nachweisen.

Rosenfeld (1953) führte ausgedehnte Untersuchungen über den Metabolismus von Germanium durch. Abbildung 2 zeigt das schnelle Verschwinden einer neutralisierten Germaniumdioxidlösung aus dem Gastrointestinaltrakt von Ratten, denen 10 mg Ge O₂ (entsprechend 6,94 mg Germanium) durch eine Magensonde gegeben worden war. Diese orale Dosis, die ungefähr 50 mg/kg entspricht, verursachte keine Diarrhoe oder irgend

Abbildung 2



Germaniummenge im Gastrointestinaltrakt und Blutstrom
von Ratten zu verschiedenen Zeiten nach einer oralen
Dosis von 6,94 mg Ge als Ge O₂
(Rosenfeld 1953)

eine andere bemerkbare gastrointestinale Reizung. Innerhalb von vier Stunden waren 73,6% des angewendeten Germaniumdioxids absorbiert, nach acht Stunden 96,4%. Die Abbildung zeigt auch die Blutspiegel, die der Absorption folgen. Trotz der großen Mengen Germaniums, die absorbiert werden, übersteigt die Blutkonzentration nie 4 μ /ml. Nach vier Stunden, als 5,11 mg absorbiert waren, konnte weniger als 0,5% davon in der gesamten intravaskulären Flüssigkeit wiedergefunden werden. Man kann daraus folgern, daß das absorbierte Germanium schnell aus dem Blut eliminiert wird und in den Geweben verteilt wird.

Eine Menge von 2,31 mg Germanium, die als Germaniumdioxid intramuskulär verabreicht wurde, verschwand innerhalb von einer Stunde zu 93,8%, innerhalb von fünf Stunden zu 99,1%, innerhalb von sieben Stunden völlig vom Ort der Injektion. Bei vier Ratten, die eine Woche nach der intramuskulären Injektion getötet worden waren, zeigte sich keine Schädigung des Muskels wie Nekrose, Bildung eines Abszesses, Infektion oder Blutungen am Ort der Injektion. Bei Ratten, denen 150 mg/kg als Suspension von Germaniumdioxid in den Rücken subkutan injiziert worden war, zeigten sich vierundzwanzig Stunden nach der Injektion in einem weiten Umkreis vom Ort des Einstichs nur Spuren von Germanium. Das Gewebe war nicht beschädigt worden und es war keine Entzündung eingetreten.

Tabelle 6 zeigt die rasche Entfernung von Germanium aus dem Körperkreislauf von Ratten, wenn es als neutralisierte Germaniumdioxidlösung durch Herzpunktion appliziert wird. Theoretisch wäre die Dosis ausreichend gewesen, um zu Beginn einen Germaniumblutspiegel von 150 μ /ml zu erreichen, wenn man als Blutvolumen 6,7 ml pro 100 Gramm Körpergewicht annimmt. Mehr als 85% verließen den Blutstrom innerhalb fünf Minuten; nur 4%

verblieben nach dreißig Minuten. Nach zwei Stunden konnte praktisch nichts mehr im Kreislauf entdeckt werden. Der Germanium-Blutspiegel blieb nun für zweieinhalb Stunden nach einer intramuskulären Injektion von 80 mg/kg BAL praktisch 0. Daraus folgert der Autor, daß BAL keine Verschiebung vom Germanium aus dem Gewebe ins Blut bewirkt und es wahrscheinlich nicht in der Lage ist, Germanium zu mobilisieren und die Ausscheidung von im Gewebe abgelagerten Germanium zu beschleunigen.

Im Blutstrom ist Germanium zwischen den Zellen und dem Plasma verteilt. Eine Analyse der Plasmaproteine, die mit Trichloressigsäure gefällt wurden, zeigte, daß Germanium ohne Bindung an sie transportiert wird. Seine Verteilung in die Gewebe wird wahrscheinlich nur durch einfache Diffusion durch die Kappilarwände erreicht, und seine Ausscheidung durch den Urin durch reine Ultrafiltration in den Glomeruli. Das erklärt vielleicht die große Geschwindigkeit, mit der es aus dem Blutstrom verschwindet, in den Geweben verteilt und aus dem Körper ausgeschieden wird.

Die Gewebsverteilung von Germanium nach intraperitonealer Anwendung von 40 mg/kg Natriumgermanat wird in Tabelle 7 gezeigt. Die hohen Konzentrationen, die innerhalb von drei Stunden erreicht werden, zeigen, daß Germanium schnell aus der Bauchhöhle absorbiert wird. Aus den niedrigen Blutspiegeln bereits sechs Stunden nach der Injektion folgt, daß die in den Geweben gefundenen Mengen zu dieser Zeit nicht auf das darin enthaltene Blut zurückzuführen sind. Die Tabelle zeigt auch, daß Germanium nicht selektiv an einem Ort konzentriert wird, sondern über alle Organe verteilt ist. Die hohe Konzentration in den Lungen nach drei Stunden, offenbart zweifelsohne eine Beziehung zu den Ödemen und intraalveolären Blutungen, die dieses Organ nach

großen parenteralen Dosen zeigt. Die höchste Konzentrierung erfolgt in den Nieren, was zeigt, daß dieses Organ eine wichtige Rolle in der Ausscheidung von Germanium spielt, wie auch aus Tabelle 8 hervorgeht. Die großen Mengen in den Nieren während der ersten zwölf Stunden zusammen mit dem schnellen Abfall der Konzentration in den meisten Geweben während dieser Periode stehen in Einklang mit den erhaltenen Ausscheidungsdaten. Obwohl die Leber Germanium nicht selektiv zu konzentrieren scheint, enthält sie anfangs eine große Menge. Daß sie als Ausscheidungsorgan für Germanium dienen kann, wird einmal durch ihren Gehalt, zum anderen durch die Anwesenheit beträchtlicher Mengen von Germanium im Stuhl gezeigt.

Das schnelle Verschwinden aus den Geweben innerhalb von sechs Stunden nach der Absorption zeigt, daß Germanium nicht am Ort der Ablagerung zurückbehalten wird. In einem Experiment wurden Proben von Gehirn, Lunge, Leber und Nieren, die sechs Stunden nach der Injektion gewonnen worden waren, homogenisiert und mit 10%iger Trichloressigsäure behandelt. Es zeigte sich, daß kein Germanium in der gewaschenen gefällten Proteinfraction vorhanden war. Dialyseexperimente bestätigten das. Diese Beobachtungen zeigen wieder, daß Germanium, wenn es in löslicher, anorganischer Form injiziert wird, keine irreversiblen organometallischen Komplexe bildet, wie es z.B. Arsen und Quecksilber mit Sulphydryl-Gruppen enthaltenden Enzymen oder Proteinen der Zelle tun, sondern wahrscheinlich in löslicher Form vorhanden ist, bis es eliminiert wird.

Dudley und Wallace (1952) führten Versuche mit radioaktivem Germanium durch. Sie zeigten durch parenterale Injektionen von Suspensionen von elementarem Germanium oder Germaniumdioxid, daß dieses Element im allgemeinen biologisch träge ist. Dudley (1953) führte

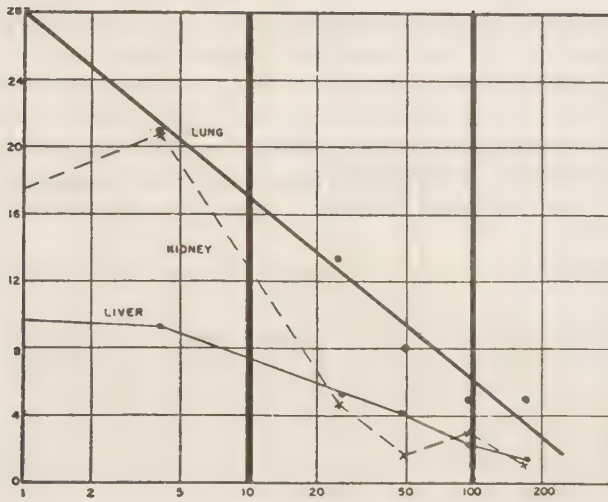
Untersuchungen mit radioaktivem Germaniumstaub und Germaniumdioxystaub durch. Ratten wurden einer Atmosphäre ausgesetzt, die diese Materialien enthielten. Der Germaniumgehalt von Lunge, Leber und Niere wurde während einer Zeitdauer von sieben Tagen nach dem Bestauben durch Zählen der 9 kv. γ von Germanium 71 festgestellt. Die mit elementarem Germanium erhaltenen Ergebnisse sind in Abbildung 3 dargestellt. Die Ausscheidungsrate von Germanium aus den Lungen ist exponentiell, da 52% innerhalb von vierundzwanzig Stunden verschwinden und nur noch 18% nach sieben Tagen aufzufinden sind.

Das Studium von Germaniumdioxystaub ergab im wesentlichen die gleichen Ergebnisse wie bei elementarem Germanium. Der deutlichste Unterschied war die Geschwindigkeit der Ausscheidung sowohl aus den Lungen (79% in 24 Stunden) als auch aus Leber und Nieren. Vier und sieben Tage nach dem Bestauben konnten nur Spuren von Germanium in Lunge, Leber und Nieren der zehn untersuchten Ratten gefunden werden. Keine Reizung, bedeutende pathologische Änderungen oder irgendwelche ungünstigen Effekte wurden als Folge des Bestaubens festgestellt. Kein Tier starb in der Beobachtungszeit.

Die Verteilung von Germanium in Ratten vierundzwanzig Stunden nach intraperitonealer Injektion von 300 mg/kg Germaniumdioxyd gibt Rosenfeld (1960) wie folgt an: (Angaben im γ Germanium pro Gramm Frischgewicht)
Leber 12, Niere 10, Milz 15, Lungen 6, Gehirn 4, Muskel 7, Haut 9, Knochentrabekel 8, Knochenkompakta 5.

Schroeder und Ballassa (1967a) untersuchten Ratten und Mäuse, denen für ihr ganzes Leben 5 γ /ml Germanium als Natriumgermanat im Trinkwasser gegeben worden war. Die Nahrung enthielt 0,32 Germanium pro Gramm Frischge-

Abbildung 3



Relative Konzentrationen von Germanium in den
Gewebe von Ratten nach dem Bestauben mit elemen-
tarem Germanium (Ge 71)
(Dudley 1953)

wicht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 aufgeführt. Vergleicht man sie mit der Tabelle 4 so sieht man, daß bei Mäusen höhere Konzentrationen in allen Organen, besonders in der Niere, vorhanden waren. Die Rattengewebe speicherten unter diesen Bedingungen nur wenig oder kein Germanium.

Die verstärkte Speicherung von Germanium mit steigendem Alter in der Milz von Mäusen wird in Tabelle 10 gezeigt (Schroeder und Ballassa 1967b).

ß) Toxizität

Die Toxizität von anorganischen Germaniumverbindungen auf Tiere war bereits frühzeitig von Interesse, da man Germaniumdioxid als Mittel gegen Anämie betrachtete. Es zeigte sich, daß Germanium und seine Verbindungen, mit Ausnahme der Hydride, eine sehr geringe Toxizität besitzen.

Hammet und Mitarbeiter (1922a) konnten mit einer subkutan applizierten Dosis von 180 mg Germaniumdioxid pro kg bei Albinoratten keine toxischen Erscheinungen verursachen.

Müller und Iszard (1922) untersuchten die Toxizität von Germaniumdioxid bei Meerschweinchen. Bei einer Menge von 100 mg/kg trat ein Gewichtsverlust ein, von dem sich die Tiere trotz fortgesetzter Dosierung erholten. Für diese Tierart stellten sie die absolut letale Dosis mit ungefähr 586 mg/kg fest. Bei täglicher Injektion von 85 mg/kg starb das untersuchte Tier am neunten Tag nach der ersten Dosis, bei täglich 125 mg/kg am siebten Tag und bei täglich 169 mg/kg am fünften Tag. Als Ergebnis der Sektionen zeigte sich eine excessive Stimulierung aller blutbildenden Organe. Das Knochenmark war stark hyperämisch.

Bodansky und Hartmann (1923) fanden bei der Sektion eines Hundes, der im Verlauf eines Monats insgesamt 622 mg Ge O₂ subkutan erhalten hatte, degenerative Veränderungen in der Niere. Diesen Befund konnten sie bei einem anderen Hund, der 1300 mg Ge O₂ innerhalb von drei Wochen bekommen hatte, bestätigen. Hier fanden sie zusätzlich granuläre Veränderungen in der Leber. Die Autoren halten diese Verbindung für ein geeignetes Mittel um im Experiment eine Glomerulonephritis zu erzeugen.

Bailey, Davidson und Bunting (1925) führten Versuche mit Kaninchen durch. Sie geben pathologische Veränderungen von Lunge, Leber, Niere, Milz und Herzmuskel bei subkutaner Injektion von bereits 2 - 4 mg/kg an.

Müller (1931) untersuchte die Giftigkeit verschiedener allotroper Modifikationen von Germaniumdioxid. Die mindeste letale Dosis für kolloidales Germaniumdioxid war ungefähr 400 mg/kg Körpergewicht für das Meerschweinchen (intraperitoneal), die mindeste letale Dosis der normalen kristallinen Modifikation war 300 mg/kg für das gleiche Tier. Wandte man beide Formen von Germaniumdioxid in subletalen Dosen an, konnte man eine ausgesprochene Toleranz im Tier erreichen, die eine fortgesetzte Behandlung mit weitaus größeren Dosen bei weitaus geringeren toxischen Effekten erlaubte. Dieses Verhalten erinnert an die wohlbekannten Eigenschaften vieler Arsenverbindungen. Der deutlichste Effekt von ziemlich großen Mengen von Germaniumdioxid war ein schnelles Absinken des Körpergewichtes der behandelten Tiere, das zweifelsohne weitgehend dem großen Wasserverlust durch starke Diarrhoe zu verdanken ist. Jede Dosis Germaniumdioxid die 200 mg/kg überstieg, führte zu Gewichtsverlust. Größere Dosen (500 - 900 mg/kg) führten in weniger als zwanzig Stunden zum

Tod. Daneben trat ein deutlicher Verlust von Fettgewebe auf. Müller führte dies auf eine vermehrte Sauerstoffbindungsfähigkeit des Blutes durch mitgeführtes Germanium zurück. Er nahm an, daß Germanium im arteriellen Blut in oxidiert Form vorliegt, auf der venösen Seite des Kreislaufes in irgendeiner reduzierten Form. Das venöse Blut der behandelten Schweine habe gegenüber normalem venösen Blut ein deutlich verschiedenes Hb-Spektrum aufgewiesen.

Hueper (1931) führte ausgedehnte Untersuchungen über die Wirkungen größerer Mengen von kolloidalem Germaniumdioxid an Kaninchen durch. Er konnte die Angaben von Müller hinsichtlich des Gewichtsverlustes bestätigen. Mehrfache subcutane Injektionen von 0,2 - 0,8 mg (Gesamtmenge in vier Fällen 36 mg innerhalb von sechzehn Tagen, in vier weiteren Fällen 16 mg in vier Tagen) führten zu einem Gewichtsverlust von 10 bis 27%. Die allgemeinen Symptome einer Germaniumdioxidmedikation waren wie folgt: Es trat keine Änderung des normalen Benehmens ein, solange die Tiere relativ kleine Dosen von kolloidalem Germaniumdioxid (7 ml 0,02%ige Lösung) erhielten. Mit Beginn der Injektion größerer Dosen (20 ml einer 0,04%igen Lösung) konnte man ausgeprägte klinische Effekte beobachten. Die Tiere wurden lustlos, schwach und lagen in der meisten Zeit in ihren Käfigen herum. Der Appetit für Trockenfutter (Hafer) wurde sichtlich schlechter, aber er blieb sehr gut für Grünfutter. Der Stuhlgang war zuerst weich und später flüssig und seine Häufigkeit nahm sichtlich zu. Die Atmung blieb normal, ebenso wie die Temperatur, die fünf mal täglich rektal gemessen wurde, Der Blutdruck sank beträchtlich, sodaß es während der letzten Tage beinahe unmöglich war, etwas Blut aus dem Ohr zu entnehmen. Das Blut war bräunlich-rot, dick und verließ langsam die mehr oder weniger kollabierenden

Venen der Ohren.

Bei der mikroskopischen Untersuchung der Organe zeigte sich eine ausgeprägte Hyperämie der inneren Organe und eine deutliche Minderung der Menge an Fettgewebe. Der Dickdarminhalt war gewöhnlich von weicher oder flüssiger Konsistenz. Auf der angeschnittenen Oberfläche der Leber von Kaninchen Nr.4 zeigten sich irreguläre, grauweiße Gebiete, die offensichtlich Verdickungen des interstitiellen Bindegewebes darstellten. Die Untersuchungen des Urins, der durch Punktion der Blase erhalten wurde, fiel im allgemeinen negativ für Albumin und Zucker aus und das Sediment war normal. Eine Ausnahme bildete ein Tier, das tägliche Injektionen von 20 ml 0,04%ige Lösung erhalten hatte, wo Albumin und zahllose granulierten Zylinder und fettige degenerierte runde Epithelzellen gefunden wurden. Ähnliche Befunde wurden bei der Prüfung des Urins eines anderen Kaninchens erhalten, dem eine Suspension von Germaniumdioxid injiziert worden war. Neben der allgemein verbreiteten Hyperämie fand sich bei den histologischen Untersuchungen in vielen Organen kleine, braune Niederschläge, deren Natur nicht bestimmt werden konnte. Es handelt sich sehr wahrscheinlich nicht um durch Fixation bedingte Niederschläge. Hueper glaubt nicht an die Theorie von Müller, daß das Abnehmen der Fettmenge auf eine Sauerstoffträger-Eigenschaft des Germaniumdioxids zurückzuführen ist, da seiner Ansicht nach verstärkte oxidative Prozesse unweigerlich zu einem Anstieg der Atmung oder der Temperatur hätten führen müssen.

Rothermundt und Burschkies (1935) fanden für 20 g - Mäuse die tolerierte Dosis für Ge O_2 bei subkutaner Injektion mit 25 mg. Germaniumdisulfid war nur halb so verträglich mit einer tolerierten Dosis von 12,5 mg.

Harrold, Meek und McCord (1944) prüften, ob Ge O_2 ebenso wie Siliziumdioxid proliferative Veränderungen hervorrufen kann. Versuche mit Meerschweinchen - Injektion von 100 mg Ge O_2 intraperitoneal - und Kaninchen - intrapleurale Injektion - brachten ein negatives Ergebnis.

Rosenfeld und Wallace (1953) untersuchten ausgedehnt die akute und chronische Toxizität von Germanium. Sie benutzten für ihre Versuche männliche und nicht-tragende weibliche, gesunde Albinoratten. Bei intra-peritonealer Injektion war die maximale tolerierte Dosis ungefähr 600 mg Ge O_2 /kg Körpergewicht, die minimale letale Dosis ungefähr 700 mg/kg Körpergewicht, die absolut letale Dosis 1200 mg/kg Körpergewicht. Die LD 50 war 750 mg/kg Körpergewicht. Alle Tiere starben innerhalb vierundzwanzig Stunden nach der Injektion. Die Autopsie zeigte im allgemeinen die gleichen pathologischen Veränderungen: ödematöse, hämorrhagische Lungen, viele kleine Hautblutungen in den Wänden des Dünndarms und ein Erguß in die Bauchhöhle. Das Volumen der Peritonealflüssigkeit war im allgemeinen mehr als 10 ml und ergab einen starken Niederschlag mit Proteinfällungsmitteln. Dem Tod nach letalen Dosen ging im allgemeinen ein verlängertes Stadium der Unbeweglichkeit, ein hypothermischer Schock, Cyanose und eine beinahe völlige Unterdrückung der Atmung voraus. Die Herzschläge waren nicht palpierbar. Nach der Anwendung höherer Dosen von Germanium entwickelten die Ratten wenig Interesse an Fressen oder Wasser und schienen lustlos und inaktiv. Bei kleineren Dosen konnte man dasselbe Benehmen beobachten, aber es war von kürzerer Dauer. Es gab keine Anzeichen für eine Stimulierung oder eine erhöhte Erregbarkeit, die der Lustlosigkeit vorausging, noch gab es ein Anzeichen für eine Parese oder Lähmung der Hinterbeine. Da solche Wirkungen auf das Nervensystem

fehlen und Germanium weder Proteine fällt, noch sich mit ihnen verbindet, ist es offenbar, daß sich Germanium physiologisch nicht wie ein Schwermetall benimmt.

Die Ratten, die nicht innerhalb von vierundzwanzig Stunden starben, erholten sich und zeigten, wenn sie vier Wochen später getötet wurden, keine pathologischen Veränderungen.

Die Wirkung von neutralisiertem Germaniumdioxyd (i.p) in nichttoxischen bis toxischen Dosen auf die rektale Temperatur bei Ratten ist bemerkenswert. Die Werte zeigen eine direkte Proportionalität zwischen der angewandten Dosis und sowohl der Intensität als auch der Dauer der resultierenden Hypothermie. Letale Dosen von Germaniumdioxyd scheinen einen schweren hypothermischen Schock bei Ratten hervorzurufen und die Rektaltemperaturen sanken des öfteren unter 80°F ($\hat{=}$ $26,6^{\circ}\text{C}$).

Eine Prüfung auf eine chronische systemische Wirkung mehrfacher subletaler Dosen von Germaniumdioxyd in Lösung und als Suspension (40 Ratten erhielten acht wöchentliche Dosen von 100 mg/kg intraperitoneal) zeigte sich, daß alle Germanium behandelten Tiere beträchtlich an Gewicht zunahmen und ihre prozentualen Gewichtsgewinne sogar größer waren als die der zehn Kontrolltiere, die mit isotonischer Salzlösung behandelt worden waren. Wöchentliche subletale Dosen von 100 mg/kg Natriumgermanat verursachte einen Verlust an Fett; aber diese Wirkung war ausschließlich das Ergebnis der Alkalität dieser Verbindung, wie an Kontrolltieren, die die gleiche Menge an Alkali erhielten, gezeigt werden konnte. Die Autopsie der Ratten, die acht wöchentliche Dosen von je 100 mg/kg Germaniumdioxyd-Suspension erhalten hatten, zeigte keinerlei pathologische Veränderungen. Germanium konnte in

der Peritonealhöhe nicht gefunden werden.

Tiere, die subcutan 50 mg/kg Germaniumdioxid erhielten, zeigten keinerlei pathologische Erscheinung, wohingegen Tiere, die 150 mg/kg Natriumgermanat erhielten, einen deutlichen Gewichtsverlust und eine schwere lokale Nekrose mit Hautablösung erlitten. Es konnte gezeigt werden, daß auch dies nur auf die Alkalität zurückzuführen war. Mengen von 100 mg/kg von neutralisiertem Germaniumdioxid verursachten keine lokalen Erscheinungen oder Behinderung des Wachstums. Bei der Autopsie konnten keine morphologischen Veränderungen gefunden werden. Die Prüfung auf die chronische Toxizität von dreizehn wöchentlichen subcutanen Dosen von 50 mg/kg einer neutralisierten Germaniumdioxidlösung zeigt, daß keinerlei Hemmung des Wachstums eintritt. Die Tiere entwickelten keine Anzeichen einer lokalen Gewebsschädigung am Ort der Injektion und waren normal im Benehmen und Erscheinungen während der ganzen Experimentierzeit. Bei der Autopsie fanden sich keine anatomischen Veränderungen.

Rosenfeld und Wallace untersuchten weiter die orale Toxizität von Germaniumdioxid. Sie gaben jeweils drei Gruppen von zehn Ratten 10, 100 und 1000 ppm einer neutralisierten Germaniumdioxidlösung in das Fressen und drei anderen Gruppen zu zehn Tieren 10, 100 und 1000 ppm einer neutralisierten Germaniumdioxidlösung in das Trinkwasser. Das Experiment dauerte dreizehn Wochen. Kein Tier aus der Gruppe, deren Futter 10 ppm enthielt, starb, während eines der Tiere, deren Futter 100 ppm und fünf der Tiere, deren Futter 1000 ppm enthielt, am Ende der vierten Woche starben. Die Kontrollgruppe verlor eine Ratte während der siebten Woche. Die Ratten, die 10 ppm in der Nahrung erhielten, wuchsen anfangs ebenso

schnell wie die Kontrollgruppe und nach der fünften Woche sogar schneller. Eine leichte Wachstumshemmung zeigte sich bei den Tieren, die 100 ppm erhielten, und eine etwas stärkere Hemmung bei denen, die 1000 ppm erhielten. Gab man das Germanium in das Trinkwasser, so starb kein Tier aus der Gruppe, deren Wasser 10 ppm enthielt, während fünf der Tiere, deren Wasser 100 ppm und acht der Tiere, deren Wasser 1000 ppm enthielt, am Ende der vierten Woche starben. Die Gruppe, die 10 ppm erhielt, wuchs ebenso schnell wie die Kontrollgruppe, während die Gruppe, die 100 ppm erhielt, am Anfang eine deutliche Wachstumshemmung zeigte.

Die Ratten, die 1000 ppm im Trinkwasser erhielten, zeigten während der ersten drei Wochen eine fast vollständige Wachstumshemmung. Die Überlebenden gewannen ebenso schnell Gewicht wie die Kontrolltiere. Dies deutet auf eine entwickelte Toleranz hin. Die Unterschiede in der Mortalität bei Zuführung des Germaniumdioxys im Wasser und im Futter sind wohl auf eine schlechtere Absorption des Germaniumdioxys aus dem trockenen Futter zurückzuführen. Wie aus den Werten hervorgeht, sind die Germaniumverbindungen bei oraler Zuführung deutlich giftiger als bei parenteraler Anwendung.

Bei der äußerlichen Anwendung von Germaniumdioxid zweimal täglich für zwei Wochen zeigten sich keinerlei schädigenden Wirkungen auf die Haut.

Rosenfeld und Wallace untersuchten auch die Frage, ob eine Toleranz für Germanium erworben werden kann. Keine der zwanzig Ratten, denen acht wöchentliche intraperitoneale Dosen von 100 mg/kg Germaniums in anorganischer Bindung verabreicht worden waren, starb, als ihnen eine Woche später eine Menge von

1000 mg/kg intraperitoneal injiziert wurde, während fünfzehn von zwanzig unbehandelten Ratten auf diese Dosis hin starben. Allerdings ist die erworbene Toleranz für Germanium nicht von langer Dauer, denn fünf von zehn Ratten, denen ebenfalls acht wöchentliche Dosen von 100 mg/kg Germanium in anorganischer Bindung intraperitoneal verabreicht worden war, starben, als ihnen nach sechs Wochen 1000 mg/kg gegeben wurden.

Eine neuere Untersuchung über die Toxizität von Germaniumverbindungen stammt von Sanotzki (1961). Er gibt für die einmalige orale Applikation von Germaniumdioxid (Versuchstier ist nicht genannt) eine LD 100 von 2250 mg/kg, die LD 50 mit 1250 mg/kg an. Die mindeste letale Dosis sei 750 mg/kg. 30 mg/kg beeinflussten den Sauerstoffverbrauch, aber bis 500 mg/kg wurden toleriert. Die chronische Anwendung von Germaniumdioxid (0,1 mg/kg und mehr täglich während einer Zeitdauer von 100 Tagen) verursachte Veränderungen in der Morphologie der Blutzellen. Die intratracheale Anwendung von Germanium oder Germaniumdioxid als sehr fein verteiltes Puder hemmte das Wachstum. Seiner Meinung nach beträgt die maximal zulässige Konzentration in der Luft ungefähr 1 mg/cbm.

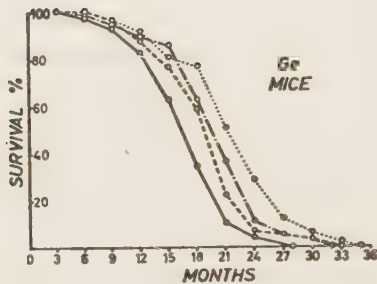
Schroeder und Ballassa (1967b) führten in der oben angegebenen Versuchsanordnung auch Untersuchungen über die Toxizität von Germaniumverbindungen durch. Signifikante Unterschiede im Gewicht traten erst im höheren Alter von eineinhalb Jahren auf. Einen deutlicheren Einfluß hatte Germanium auf die mittlere Lebensdauer von männlichen Versuchstieren: Einundsiebzig Tiere mit ständiger Natriumgermanatzufuhr wurden im Mittel 478 Tage alt, vierundfünfzig Kontrolltiere 570 Tage. Bei weiblichen Tieren war der Unterschied wesentlich geringer: Fünfundsechzig Versuchstiere

wurden im Mittel 589 Tage alt, vierundfünfzig Kontrolltiere 624 Tage. Die unterschiedlichen Überlebensraten sind in Abbildung 4 dargestellt. Nach achtzehn Monaten konnte mit der chi-Quadrat-Methode bei den männlichen Versuchstieren ein signifikanter Unterschied zu den Kontrolltieren beobachtet werden.

Es zeigt sich also, daß die untersuchten anorganischen Germaniumverbindungen im allgemeinen eine relativ geringe Toxizität haben. Wesentlich größer ist die Toxizität des Germaniumwasserstoffs. Paneth und Joachimoglu untersuchten 1924 die pharmakologischen Eigenschaften des Germaniumwasserstoffs, Ge H_4 . Sie setzten Mäuse, einen Frosch, Meerschweinchen und ein Kaninchen einer Atmosphäre aus, die zwischen 0,31 und 6,8 mg Germaniumhydrid ($K_p = 88,5^\circ \text{C}$) enthielt. Das Kaninchen, das einer Atmosphäre mit 0,31 mg/l Luft eine Stunde lang ausgesetzt war, war etwas dyspnoisch und überlebte. Von den übrigen Tieren, die einer Konzentration von 0,48 bis 6,8 mg/l für dreißig Minuten bis zu einer Stunde ausgesetzt waren, starben die meisten mit einer Latenzzeit von ein bis dreizehn Tagen. Es überlebten das Meerschweinchen, das einer Konzentration von 0,48 mg/l eine Stunde lang ausgesetzt war und der Frosch, der einer Konzentration von 6,8 mg/l ebenfalls eine Stunde ausgesetzt waren. Ein Meerschweinchen zeigte Proteinurie, beide Meerschweinchen Haemoglobinurie, doch konnte keine haemolytische Wirkung des Germaniumhydrids "extra corpore" (in vitro) beobachtet werden.

(Über die Giftigkeit von Germaniumhydrid im Vergleich zu seinen Nachbarn im Periodensystem siehe Webster 1946).

Abbildung 4



Das Überleben von Mäusen mit ständiger Germaniumzufuhr im Vergleich zu Kontrolltieren

Mit der Chi-Quadrat-Analyse zeigte sich bei 18 Monaten ein signifikanter Unterschied bei den Männchen ($P < 0,005$) aber nicht bei den Weibchen.

o ____ o Männchen mit Germaniumzufuhr
o ---- o Männchen ohne Germaniumzufuhr
o -.- o Weibchen mit Germaniumzufuhr
o o Weibchen ohne Germaniumzufuhr
(Schroeder und Ballassa 1967b)

b) Organische Germaniumverbindungen

d) Tetraalkylgermaniumverbindungen

Die Giftigkeit von Tetraalkylgermaniumverbindungen ist sehr gering. Rothermundt und Burschkies (1935) untersuchten eine Reihe von organischen Germaniumverbindungen. Für die vierfach substituierten Germaniumverbindungen fanden sie bei Mäusen, daß die tolerierte Dosis 2500 mg/kg Körpergewicht betrug, wenn der Rest Äthyl, Isopentyl, Phenyl und Paratolyl war. 1250 mg/kg war die tolerierte Dosis für Tetrabenzylgermanium.

Ausgedehnte Untersuchungen über die Giftigkeit tetra-substituierter Germaniumverbindungen führte der Arbeitskreis um Caujolle in den letzten Jahren durch. F. Caujolle und Mitarbeiter (1963a) zeigten, daß Tetraäthylgermanium für Ratten wesentlich giftiger ist als für Mäuse (siehe Tabelle 11). Nach einer tödlichen Dosis ließen sich die Tiere nach einer Phase der Stumpfsinnigkeit auf den Bauch fallen, die Muskeln erschlafften vollkommen, die Atmung war beschleunigt und wurde oberflächlich; die Agonie war ruhig, man beobachtete nie Krämpfe. Bei der anatomisch-pathologischen Untersuchung konnte nur eine Hyperplasie der Lymphknoten, der Milz und eine mehr oder minder starke Leberblutung festgestellt werden.

Die höheren Homologen, deren Alkylketten 4 und 6 C enthalten, sind für Mäuse giftiger als für Ratten. Doch liegen die Mengen sehr hoch; es betrug z.B. die DL 50 für eine zehntägige Beobachtungszeit bei Tetrahexylgermanium 8,64 g/kg bei intraperitonealer Gabe. Die Autopsie zeigte häufig eine Hypertrophie der Milz und Blutandrang in der Milz, in der Leber und in den Nieren.

1966 untersuchten F. Caujolle und Mitarbeiter (1966a) den Einfluß der Verzweigung der Ketten auf die Giftigkeit. Es zeigte sich, daß z.B. Tetraisopropylgermanium für Mäuse und Ratten wesentlich toxischer ist als Tetrapropylgermanium. Andererseits sind aber Tetraisobutyl- und Tetraisoamylgermanium ebensowenig giftig wie ihre N-Alkylhomologen. Für asymmetrische tetrasubstituierte Germaniumverbindungen vom Typ R-Ge (C₂H₅)₃ wobei R 3, 4, 5 und 8 C enthielt, zeigte sich, daß sie für Ratten wesentlich giftiger als für Mäuse waren. Bei gleichem Kohlenstoffgehalt sind die asymmetrischen Germaniumverbindungen toxischer als die symmetrischen. Die Untersuchung von Triäthylallylgermanium ergab, daß die Doppelbindung die infraletale Dosis stark herabminderte und die Geschwindigkeit des Wirkungseintritts stark beschleunigte. Die Latenzzeit beträgt bei allen gesättigten Germaniumverbindungen einige Tage, während sie bei den Allylderivaten einige Stunden beträgt. Auch die Symptome der Triäthylallylgermaniumvergiftung unterscheiden sich von denen der anderen Tetraalkylgermaniumverbindungen. Es erregt stark und ruft selbst bei schwachen Dosen starke Zuckungen mit Katatonie des Schwanzes hervor, während die gesättigten Germaniumverbindungen einen Abfall der Muskelspannung, Paralysen- und Temperaturabfall hervorrufen, wobei der Tod durch eine Asphyxie durch Aufhören der Atmung (Lähmung der Atemmuskulatur) eintritt. Untersuchungen über die Lokalisation von Germanium bei der Maus nach der Einnahme der halben infraletalen Dosis von Tetraäthylgermanium wurden von F. Caujolle und Mitarbeitern (1963b) durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 12 aufgeführt. Man beobachtete eine primäre Lokalisation des Germaniums in den Nieren, dann eine sekundäre Lokalisation im Fettgewebe, in der Milz und in den Knochen, wobei die beiden

letzten Organe das Germanium für eine längere Zeit speichern konnten.

β) Trialkylgermaniumverbindungen

Cremer und Aldridge (1964) untersuchten die Toxizität von Triäthyl- und Tri-n-butylgermaniumacetat. Für Triäthylgermaniumacetat fanden sie bei oraler Gabe eine LD 50 für Ratten zwischen 125 und 250 mg/kg Körpergewicht. Die Symptome der Vergiftung waren uncharakteristisch; es zeigte sich als allgemeines Bild ein Gewichtsverlust. Tri-n-butylgermaniumacetat wurde oral und interperitoneal in mehreren Dosen verabreicht, jedoch starb keines der untersuchten Tiere, die LD 50 wurde nicht festgestellt.

In biochemischen Untersuchungen in vitro zeigte sich Tri-n-butylgermanium aktiver als Trimethyl, Triäthyl oder Tri-n-propylgermanium in der Hemmung der Glukoseoxidation durch Scheiben von Rattenhirnrinde als auch der Prozesse, die mit der oxidativen Phosphorylierung durch Rattenlebermitochondrien zusammenhängen.

Tauberger und Klimmer (1961) geben an, daß Triäthylgermaniumchlorid auf narkotisierte Hunde und Katzen bei fünf bis zehn mal höherer Dosierung die gleiche Wirkung wie Triäthylzinnsulfat zeigte. Die bei Hunden beobachteten Symptome nach Triäthylzinnsulfatvergiftung waren kurzfristiger Atemstillstand, Blutdrucksenkung, Bradykardie, Puppillenverengung. Bei Katzen fehlte die Puppillenverengung. Im Anschluß an den Atemstillstand kam es zu einer Hyperventilation, die auf eine direkte Wirkung auf das Atemzentrum zurückgeführt wurde.

Haddow und Bergel geben die LD 50 für Ratten für Tri-methylgermaniumacetat mit 200 mg/kg, die LD 50 für Triäthylgermaniumacetat mit 20 mg/kg und die LD 50 für Tributylgermaniumacetat mit 900 mg/kg an.

g) Andere Verbindungen

Rothermundt und Burschkies (1935) geben für eine ganze Reihe organischer Germaniumverbindungen die von Mäusen tolerierte Dosis an. Als am giftigsten erwies sich Bis-phenylgermaniumsäureanhydrid $(C_6H_5GeO)_2O$, wo die tolerierte Dosis nur 625 mg/kg betrug.

Rochow und Sindler (1950) prüften die Toxizität des Tetrameren von Dimethylgermaniumoxyd. Sie applizierten Hamstern 90,5 mg in einer wässrigen Lösung subkutan unter die Haut des Hinterkopfes. Es zeigte sich keine Entzündung oder irgendwelche Symptome einer toxischen Wirkung. Hamstern, denen bis zu 189 mg in der gleichen Weise verabreicht worden waren, zeigten ebenfalls keine toxische Wirkung. Ein Kaninchen erhielt eine Gesamtmenge von 13,2 g von Dimethylgermaniumoxyd über einen Zeitraum von einundzwanzig Tagen; es zeigte sich keinerlei toxischer Effekt.

F. Caujolle und Mitarbeiter (1966b) stellten eine teratogene Wirkung von Dimethylgermaniumoxyd auf Hühnerembryonen verschiedenen Alters fest und verglichen sie mit der Wirkung von Aceton. Die Wirkung von Dimethylgermaniumoxyd war der von Aceton vergleichbar. Bei schwachen Dosen hatte das Aceton eine stärkere teratogene Wirkung als das Dimethylgermaniumoxyd; bei höheren Dosen verhielt es sich umgekehrt.

D. Caujolle und Mitarbeiter (1966) führten Untersuchungen über die Giftigkeit von Dimethylgermaniumoxyd bei Mäusen, und von Dibutylgermaniumoxyd bei

Mäusen und Ratten durch. Die LD 50 für die ersten vierundzwanzig Stunden war beim Tetrameren des Dimethylgermaniumoxydes bei intraperitonealer Gabe 2,8 g/kg, bei peroraler Gabe 4,59 g/kg Körpergewicht. Für Mäuse betrug die LD 50 des Monomeren von Dibutylgermaniumoxyd bei peroraler Gabe 5,25 g/kg Körpergewicht, für Ratten 1,4 g/kg Körpergewicht. Bei Gabe bei Ratten zeigte die Verbindung eine schwache Giftigkeit; die DL 50 betrug 10,71 g/kg Körpergewicht. Intravenös gegeben verursachten Mengen bis zu 5,65 g/kg keinen Tod. Bei der Autopsie fanden sich nach Vergiftungen mit Dimethylgermaniumoxyd eine Hyperplasie der Lymphknoten, der Milz und manchmal Anzeichen eines mehr oder weniger starken Blutandrangs in der Leber. Nur bei peroraler Gabe von Dimethylgermaniumoxyd zeigten sich oft schwere Schädigungen des Hodengewebes. Während der ersten vierundzwanzig Stunden konnte man eine Erweiterung der Samengänge und eine Agglutination der Spermatozoiden in der Gangöffnung feststellen.

Die Giftigkeit von Hexa-n-alkyldigermoxan ($R_3\text{-Ge-O-Ge-R}_3$) wurde von Boissou und Mitarbeitern (1964) untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 13 angeführt. Die Giftigkeit ist überraschend hoch und die Autoren führen dies auf die größere Reaktionsfähigkeit der Germaniumsauerstoffbindung im Vergleich zu Germaniumkohlenstoffbindungen zurück. Die Symptome der Vergiftung waren denen der Alkylverbindungen ähnlich: Blutüberfülle aller Organe, Laesionen der Nieren.

P. Caujolle und Mitarbeiter untersuchten 1966 (1966a) auch den Einfluß der Halogenierung auf die Giftigkeit von Butylgermanium. Es zeigte sich, daß die Giftigkeit stark mit der Chlorierung anstieg. So betrug bei Mäusen die DL 50 für die ersten vierundzwanzig Stunden

bei intraperitonealer Gabe für Tetraäthylgermanium über 20 g/kg, für Monochlortributylgermanium 2,4 g/kg und für Trichloräthylgermanium 0,19 g/kg Körpergewicht. Auch Bromierung und Jodierung zeigten ähnliche Effekte.

Betrachtet man diese zur Verfügung stehenden Daten, so zeigt sich, daß eine hohe Giftigkeit für Säugetiere vor allem auf die Trialkylgermaniumterivate beschränkt ist, obwohl diese Ansicht nicht unbeschränkt gilt. Die Germaniumverbindungen verhalten sich im großen und ganzen wie die analogen Zinn- und Bleiverbindungen, jedoch ist ihre Giftigkeit meist wesentlich geringer.

E. Therapie mit Germaniumpräparaten

I. Germanium als Mittel gegen Anämie

Fünfzig Jahre nach seiner Entdeckung lenkte das Germanium erstmals wieder die Aufmerksamkeit vieler Forscher auf sich, die in seinem Oxyd Ge O_2 ein Mittel gegen Anämie sahen.

Hammet und Mitarbeiter (1922b) erzeugten in Ratten durch mehrfache Injektionen von insgesamt 6,6 bzw. 45 mg Germaniumdioxyd pro kg innerhalb von sieben Tagen einen sehr starken Anstieg der Erythrozytenzahl, in einem Fall sogar von 7,38 Millionen auf 12,31 Millionen pro mm^3 .

Müller und Iszard (1922) konnten an Meerschweinchen, Kaninchen, Hund und Menschen bei verschiedenartiger Anwendung von Ge O_2 einen hämostimulierenden Effekt beobachten.

Kast und Mitarbeiter (1922) untersuchten daraufhin den Einfluß von Germaniumdioxyd auf die Bildung von Erythrozyten in sechzehn Fällen von Anämie des Menschen. Vier Fälle waren die Folge eines Blutsturzes, zehn Fälle eine sekundäre Anämie und zwei Fälle eine periziöse Anämie. Bei einigen dieser Fälle fand er eine deutliche erythropoetische Wirkung, will sich aber noch nicht entscheiden, ob diese Eigenschaften von großem therapeutischen Wert seien.

Keeser (1926) konnte mit Germaniumdioxyd in einer Menge von 2 bis 10 mg/kg subkutan keinen Einfluß auf das Blutbild feststellen. Bei Gaben von 15 mg und

30 mg/kg nahm die Erythrozytenzahl zu, allerdings bald wieder ab. Eine subkutane Injektion von 30 bis 90 mg/kg Germanium-Weinsäure blieb ohne Wirkung.

Allerdings blieb diese Ansicht nicht unwidersprochen. Mehrere Autoren bestritten die erythropoetische Wirkung von Germaniumdioxid. Bodansky und Hartmann (1923) konnten in Fällen experimenteller Anämie durch Phenylhydrazin, Methylphenylhydrazin und Diisopropylhydrazinhydrochlorid bei Hunden und Kaninchen keine erythropoetische Wirkung beobachten.

Bailey, Davidson und Bunting (1925) gaben Kaninchen subkutan zwischen 2 mg/kg und 280 mg/kg ohne eine Vermehrung der Erythrozyten feststellen zu können.

Keil (1926) führte Versuche mit Kaninchen durch und konnte keinen Einfluß von Germaniumdioxid auf das Blutbild feststellen. Auch Hueper (1931) führte ausgedehnte Untersuchungen zu dieser Frage durch und kommt zu dem Schluß, daß der Anstieg der Erythrozytenzahl einer starken Entwässerung zu verdanken sei. Außerdem habe die histologische Prüfung des Knochenmarkes keinerlei Abweichungen vom normalen Bild gezeigt.

Harrold, Meek und McCord (1944) injizierten Kaninchen eine Lösung von Ge O_2 in physiologischer Kochsalzlösung, die mit Na OH auf einen pH-Wert zwischen 6 und 7 gebracht wurde. Bei subkutaner Injektion einer Menge, die 10,5 mg metallischen Germaniums pro kg, und bei intravenöser Injektion einer Menge, die 12,6 mg Ge pro kg entsprachen, konnten sie keine Veränderung des Blutbildes feststellen.

Schustow (1963) führt einen hämostimulierenden Effekt von Germanium auf eine Blockierung des Redoxsystems

der Zelle und dadurch bedingter Hypoxämie zurück. Schroeder und Ballassa (1967a) nehmen an, daß in den Fällen, in denen ein Ansteigen der Erythrozytenzahl beobachtet wurde, das Germaniumdioxid mit Spuren von Kupfer, welches eine gesicherte erythropoetische Wirkung hat, verunreinigt war.

Rochow und Sindler (1950) führten Untersuchungen mit Dimethylgermaniumoxyd zum gleichen Thema durch, konnten aber keine Wirkung beobachten.

II. Wirkung auf Tumoren und gegen Tuberkulose

Ishiwara (1927, 1928) injizierte Mäusen mit erbsengroßen Tumoren täglich subkutan 1/10 der minimal tödlichen Dosis von Germanium. Er konnte eine deutliche Wachstumshemmung oder Verkleinerung des Tumors und pathologisch-anatomisch auch sicher cystische oder körnige Degeneration der Krebszellen beobachten. Rothermundt und Burschkies (1935) konnten keinen therapeutischen Effekt einer Reihe von organischen Germaniumverbindungen beobachten, jedoch erwähnen sie ein leicht retardiertes Tumorstadium nach einer prophylaktischen Anwendung von organischen Germaniumverbindungen. Eine große Anzahl von organischen Germaniumverbindungen, die von van der Kerk synthetisiert hatte, wurde vom Cancer Chemotherapy National Service Center of the Public Health Service Bethesda, U.S.A., in einem Routinetest auf eine hemmende Wirkung gegen verschiedene Typen von Tiertumoren geprüft. Diese Untersuchungen zeigten ein negatives Ergebnis (Rijkens und van der Kerk 1964).

Schwarz und Scholz (1941) prüften Germaniumdioxid auf seine Wirkung gegen Tuberkulose, konnten jedoch keinen positiven Effekt beobachten.

III. Germanium in Zahnfüllungen

Man hat mit Germaniumgoldlegierungen als Zahnfüllungsmittel experimentiert, da sich diese Legierung beim Erkalten ausdehnt, und so die Herstellung sehr genauer Abdrücke erlaubt. Ob dieses Verfahren in die Praxis überführt wurde, ist nicht bekannt. (GIC 1964)

IV. Sonstige therapeutische Verwendung

Die therapeutische Wirksamkeit von Ge O_2 , Ge S_2 und einer größeren Anzahl von organischen Germaniumverbindungen wurde von Rothermundt und Burschkies an Mäusen erprobt, die mit Trypanosemen, Spirochäten, Pneumokokken oder Streptokokken infiziert waren. Es konnte mit keiner Dosierung irgendeine Wirkung erzielt werden.

Eine weitere interessante Anwendungsmöglichkeit von Germanium in der Medizin besteht in der Verwendung von Germanium 68 als "Positronenkuh". Germanium 68 hat eine Halbwertszeit von 290 Tagen, während der es durch Einfangen von Elektronen in Gallium 68 übergeht. Dieses sendet Positronen aus und geht mit einer Halbwertszeit von einer Stunde in das stabile Zinn 68 über. Gallium 68 wird unter Umständen als Gallium-EDTA in Hirntumoren gespeichert, und könnte zu deren Diagnose verwendet werden (Gleason 1960).

F. Zusammenfassung

Das 1886 entdeckte Element Germanium spielte erst seit Beginn des 2. Weltkrieges eine größere Rolle in der Industrie, allerdings blieb bis jetzt seine Anwendung mengenmäßig sehr gering.

Während früher Germanium für ein seltenes Metall gehalten wurde, konnte es in letzter Zeit aufgrund empfindlicher Untersuchungsmethoden überall in lebendem und totem Material in geringen Mengen aufgefunden werden.

Die biologische Aktivität von Germanium und seinen Verbindungen war in zweifacher Hinsicht von Interesse:

1. Um eine mögliche therapeutische Anwendung, und
2. eine Gefährdung von Mensch und Tier durch Germanium industriellen und therapeutischen Ursprungs festzustellen.

Gewisse organische Germaniumverbindungen zeigen eine bemerkenswerte Toxizität gegenüber manchen Mikroorganismen; eine therapeutische Anwendung konnte bisher aber noch nicht gefunden werden. Die Giftigkeit von Germanium und den meisten seiner Verbindungen ist für Mensch und Tier gering. Da in der Industrie nur geringe Mengen Germanium verarbeitet werden und die mit dem Kohlestaub in die Luft gelangenden Mengen ebenfalls gering sind, ist eine Gefährdung von Mensch und Tier durch Germanium und seinen Verbindungen im Augenblick kaum gegeben. Der normale Germaniumgehalt vieler Nahrungsmittel sowie Untersuchungen zur Germaniumbilanz des Menschen werden angegeben.

G. Tabellen

Tabelle 1

Germaniumgehalt der Flora der Müllablageplätze
(Geilmann und Brünger 1935)

Pflanze	Fundstelle	In 5 g Trocken- substanz sind γGermanium
Gras	Halde	3
Gras	50 m neben der Halde	3
Gras	50 m neben der Halde	3
Gras	Halde	2
Reinfarn, Tanacetum vulgare	Halde	3-4
Reinkohl, Lampsana comunis	Halde	2
Klette, Lappa officinalis	Halde	2
Kamille, Matricaria inodora	Halde	2
Huflattich, Tussilago farfara	Halde	2
Distel, Cirsium arvense	Halde	1-2
Melde, Atriplex patulum	Halde	2
Feldbeifuß, Artemisia campestris	Halde	2
Teufelszwirn, Lycium rhombifolium	Halde	2
Knöterich, Polygonum aviculare	Halde	2
Brombeere, Rubus plicatus	Halde	2
Holunder, Sambucus nigra	Halde	2
Gras	100 m neben der Halde	3
Reinfarn, Tanacetum vulgare	150 m neben der Halde	3-4
Pappelblätter, Populus nigra	150 m neben der Halde	1-2

Tabelle 2

Germanium in Nahrungsmitteln, Frischgewicht
(Schroeder und Ballassa 1967a)

<u>Meerestiere</u>	<u>g/g</u>
Austern	0,12
Muscheln, roh	2,03
Muscheln, roh	0,32
Muscheln, roh	1,92
Muscheln, frisch gefroren	0,23
Garnelen, frisch gefroren	0,32
Kammuscheln	0,08
Seemuscheln, frisch V.I.	0,13
Seemuscheln, getrocknet, gesalzen V.I.	0,65
Sardinen, geräuchert, norwegische	0,93
Sardinen	0,87
Schellfischfilet	0,28
Kabeljaufilet	0,42
Heringfilet	0,28
Filet, eingemacht, Sardellen	0,45
Königskrabbe	0,62
Schwertfisch	0,35
Lachs	1,23
Kingfisch V.I.	1,05
Tunfisch, eingemacht	2,28
	3,63
Mittel	0,87

Germanium in Nahrungsmitteln, Frischgewicht
(I. Fortsetzung)

<u>Fleischsorten</u>	<u>g/g</u>
Schweinekotelett	0,75
Hühnchenleber	0,20
Kuhleber	0,36
Kuh ("ground")	0,47
Lammleber	0,15
Hühnchen gebraten	0,15
Mittel	0,35

Milchprodukte

Milch, homogenisiert	1,51
Milch, (Kondensmilch)	0,24
Milch, ohne Fett, getrocknet	0,57
Starlac	0,30
Butter	1,23
Eiskrem, Vanille	0,56
Mittel	0,73

Germanium in Nahrungsmitteln, Frischgewicht
(II. Fortsetzung)

<u>Getreide</u>	<u>g/g</u>
Mehl, Roggen	0,55
Mehl, Weizen, japanisches, Okayama	0,53
Mehl, Weizen, für jeden Gebrauch	0,59
Roggen, Saat	0,64
Weizen, Saat	0,09
Weizen	0,70
Buchweizen	0,19
Sonnenblumenkerne	1,05
Reis, braun, U.S.	0,10
Reis, unpoliert, Okayama, Japan	0,17
Reis, braun, U.S.	0,08
Reis, Madagascar	0,26
Hafer	0,20
Haferflocken	0,48
Puffreis, Kellogg's	0,0
Getreide, Kellogg's "K"	0,34
Kellogg's geschroteter Weizen	0,20
Eiernudeln	0,53
Spaghetti	0,04
Maismehl, entkeimt	0,41
Mittel	0,36
Weizen, Peavey Co.	0,47
Patent flour	0,0
First clear flour	0,45
Low grade flour	1,08
shorts	0,22
Red dog	0,45
Keim	0,23
Kleie	1,41
Mittel	0,54

Germanium in Nahrungsmitteln, Frischgewicht
(III. Fortsetzung)

<u>Nüsse</u>	<u>g/g</u>
Mandeln	0,0
Mandeln	0,12
Erdnüsse	0,32
Pekannüsse	0,54
Haselnüsse	1,23
Paranüsse	0,37
Walnüsse	0,29
Mittel	0,41

Gemüse

Bohnen, gebackene, eingemacht, Heinz	4,67
Karotten	0,04
Gurken	0,02
Broccoli (Sparkelkohl)	0,81
Sellerie	1,03
Zwiebel	0,0
Kürbis	0,14
Schweizer Artischoke	0,03
Sauerkraut	0,99
Pilze	0,70
Grüner Pfeffer	1,07
Rüben, unreif	0,10
Blumenkohl	0,28
Tomate	0,02
Rhabarber	0,76
Aubergine	0,53
Aubergine V.I.	0,12
Pfeffer, scharf V.I.	0,18
Tomate V.I.	0,14
Mittel	0,61

Germanium in Nahrungsmitteln, Frischgewicht
(IV. Fortsetzung)

<u>Getränke</u>	r/g
Preiselbeerensaft	0,36
Preiselbeerensaft, Cocktail, Ocean spray	0,36
Tee, japanisch, grün	0,50
Kaffee, normal gemahlen	0,50
Kakao, Hershey's	1,10
Kakao, Hershey's	0,55
Tomatensaft, Welch's	5,76
Wein roter, Old Duke	0,43
Wein, weißer	0,24
Cola	0,0
Mittel	0,44
mit Ausnahme des Tomatensaftes	

Früchte

Grapefruit	0,59
Grapefruit	0,59
Pfirsich	0,0
Pflaume	0,85
Weintrauben	0,0
Mittel	0,41

Öle

Maisöl, Mazola	0,05
Maisöl, Mazola	0,29
Mittel	0,17

Germanium in Nahrungsmitteln, Frischgewicht
(V. Fortsetzung)

<u>Zutaten und Gewürze</u>	<u>g/g</u>
Haushaltszuckersirup	0,0
Sirup, "Schwarzes Band"	0,37
Sirup, gereinigt	0,0
Rübensirup	0,0
Zucker, gekörnt, gereinigt	0,41
Süßstoff	0,29
Seesalz	0,0
Tafelsalz, iodiert	0,20
Backpulver	1,66
Knoblauch	0,35
Muskatnuß, gemahlen	0,51
Jamaikapfeffer	0,45
Lorbeerblätter, ganz	0,0
Lorbeerblätter, ganz	1,48
Essig, Heinz, Apfelmost	0,0
Ahornsirup	1,09
Maissirup	1,01
Brauner Zucker	0,51
Mittel	0,46

Verschiedenes

Purina Katzenfutter	0,33
Rattenfutter (entrahmte Milch, Maisöl und Roggen)	0,32
Zigaretten, türkische	0,30
Zigaretten, kanadische	0,61

Die Proben, die mit V.I. bezeichnet sind, stammen aus
St. Thomas, Virgin Island

Tabelle 3

Aufnahme von Germanium durch Pflanzen aus mit
Superphosphat gedüngtem Boden.

(Schroeder und Ballassa 1967a)

	Kontrolle	Düngung mit Superphosphat
	<u>g/g</u>	<u>g/g</u>
<u>Wurzelpflanzen</u>		
Steckrübe	0,05	0,04
Zuckerrübe	0,0	0,19
Zwiebel	0,25	0,0
Zwiebel, weiße	0,13	0,43
Karotten	0,31	0,34
Mittel	0,15	0,20
<u>Blattpflanzen</u>		
Lattich	0,06	1,47
Artischoke	1,27	3,87
Templa (greens)	0,63	0,76
Senf	0,75	0,09
Petersilie	0,43	0,17
Endivie	0,0	0,82
Broccoli	0,0	0,17
Spinat	0,23	0,04
Mittel	0,42	0,92
<u>Gemüse</u>		
Erbsen, grüne	0,52	0,28
Erbsen	0,16	0,05
Limabohnen	0,67	0,07
Mittel	0,45	0,13

Aufnahme von Germanium durch Pflanzen aus mit
Superphosphat gedüngtem Boden.

(I. Fortsetzung)

	Kontrolle	Düngung mit
	<u>g/g</u>	<u>Superphosphat</u>
		<u>g/g</u>
<u>Kletterpflanzen</u>		
Kürbis	0,31	0,31
Gurken	0,06	0,09
Mittel	0,19	Mittel 0,20
<u>Kornarten</u>		
Gerste	0,0	0,20
Mais	0,40	0,52
<u>Früchte</u>		
Tomaten	0,33	0,04
Tomaten, gelb	0,32	0,05
Pfeffer, grün	0,11	0,22
Mittel	0,25	Mittel 0,10

Tabelle 4

Germanium in Säugergeweben, Frischgewicht
(Schroeder und Ballassa 1967a)

	<u>Anzahl</u>	<u>Geschlecht</u>	<u>Mittel</u> <u>ng</u>
<u>Niere</u>			
Labormäuse	11	♀	0,12
Laborratten	7	♂	0,29
Laborratten	6	♀	1,04
Kreuzfuchs	1	♂	0,49
<u>Leber</u>			
Labormäuse	3	♂	0,49
Feldmäuse	8	-	0,36
Laborratten	2	♂	0,10
Laborratten	14	♀	0,22
Waldmurmeltier	1	♀	1,31
<u>Herz</u>			
Labormäuse	2	♂	1,62
Laborratten	3	♀	0,20
<u>Lunge</u>			
Labormäuse	2	♂	0,35
Laborratten	9	♀	0,92
Kreuzfuchs	1	♂	0,18
<u>Milz</u>			
Labormäuse	11	♀	0,29
Feldmäuse	8	-	2,42
Laborratten	6	♀	2,79

Germanium in Säugergeweben, Frischgewicht
(I. Fortsetzung)

	<u>Anzahl</u>	<u>Geschlecht</u>	<u>Mittel</u> x/g
<u>Brusttumor</u>			
Ratten	2	♀	1,05
<u>Ganze Ratte</u>			
neugeboren	1	-	0,18

Tabelle 5

Germaniumaufnahme durch Hafer
(Geilmann und Brünger 1935)

Germanium- gehalt pro Gefäß: mg	Die Trockensub- stanz enthielt % Ge pro lg Pflanze Wurzel		Aufgenommene Menge an Germanium in mg Pflanze Wurzel gesamt			% der vorhande- nen Menge
0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
0,42	2,5	4,4	0,21	0,12	0,33	78,6
2,08	12,0	7,0	0,94	0,23	1,17	56,2
4,06	20,0	15,6	1,54	0,42	1,96	47,1
20,8	94,0	70,6	7,19	2,02	9,21	44,3
41,6	147,0	376,0	10,57	12,03	22,60	54,4

Tabelle 6

Verteilung von Germanium im Blut der Ratte
nach einer ins Herz eingespritzten Menge,
die 150 γ /ml der gesamten Blutmenge entsprach

(Rosenfeld 1953)

Zeit nach Herzpunk- tion	Germaniumgehalt		Protein- nieder- schlag von	Protein- freies filtrat von
	1 ml Vollblut	1 ml Plasma	1 ml Plasma	1 ml Plasma
Minuten	γ	γ	γ	γ
5	20	24	Spur	23
15	14	10	0	10
30	6	4	0	4
45	4	4	0	5
60	2	3	0	3
120	0	0	0	0

Tabelle 7

Verteilung von Germanium in Ratten,
denen intraperitoneal 40 mg/kg Natriumgermanat
injiziert wurden.

(Rosenfeld 1953)

Gewebe	Germanium pro Gramm Gewebe (Frischgewicht) die zu verschiedenen Zeiten nach der Injektion gefunden wurden									
	3h	6h	12h	1d	2d	3d	4d	7d	14d	25d
Blut	9	<1	0	0	0	0	0	0	0	0
Gehirn	17	9	5	3	2	<1	0	0	0	0
Zunge	30	14	8	2	1	0	0	0	0	0
Herz	29	17	10	7	4	1	<1	0	0	0
Lunge	60	22	9	8	5	2	<1	0	0	0
Magen	27	12	7	5	<1	1	0	0	0	0
Milz	21	6	11	7	9	2	2	0	0	0
Niere	120	118	18	9	4	6	5	<1	0	0
Darm	16	21	33	3						
Fett	7	8	8	4	4	<1	0	0	0	0
Haut	10	14	7	8	5	1	<1	<1	0	0
Muskel	19	8	6	4	2	1	0	0	0	0
Trabekelknochen	13	5	4	5	2	<1	0	0	0	0
Compactaknochen	6	3	2	2	<1	0	0	0	0	0

Tabelle 8

Ausscheidung von Germanium durch Ratten,
denen 100 mg/kg Natriumgermanat intraperitoneal
verabreicht worden war.

(Rosenfeld 1953)

Ratte No	Menge Ge mg	Gesamtausscheidung in 5 Tagen (%)	
		Urin	Faeces
1	14,62	81,9	12,7
2	14,10	75,0	14,3
3	13,05	83,6	8,5
4	13,35	74,7	16,1
5	13,95	79,7	10,2
6	13,90	77,8	16,0
	im		
	Mittel:	78,8	13,0

Tabelle 9

Germanium in Labormäusen und Laborratten,
denen das ganze Leben hindurch 5 µg/ml in Form
von Natriumgermanat in Trinkwasser gegeben worden war.

(Gewichtsangaben als γ/g Frischgewicht)

(Schroeder und Ballassa 1967a)

Organ	Anzahl	Mäuse	Germani- um (Mittel)	Anzahl	Ratten	Germani- um (Mittel)
		Ge- schlecht	γ/g		Ge- schlecht	γ/g
Niere	28	♂	2,35	9	♂	0,57
	35	♀	3,65	9	♀	0,76
Leber	45	♂	2,02	9	♂	0,68
	38	♀	3,36	2	♀	0,11
Herz	44	♂	1,34	16	♂	0,69
	5	♀	3,11	2	♀	0,59
Lunge	39	♂	3,54	9	♂	1,99
	30	♀	4,26	9	♀	0,45
Milz	44	♂	7,76	3	♂	0,23
	24	♀	17,99	7	♀	2,31
Brusttumor	2	♀	2,90			
Fett				1	♂	0,55

Tabelle 10

Verstärkte Speicherung von Germanium in Mäusen in
Abhängigkeit vom Alter; dargestellt am Beispiel des
Organs mit der höchsten Konzentration: Milz

(Schroeder und Ballassa 1967b)

<u>Alter in Tagen</u>	<u>Anzahl der Tiere</u>	Konzentration in der Milz (bezogen auf Frischgewicht*)
		g/g
<300	4	0,42
301 - 400	10	3,23
401 - 500	23	9,88
501 - 600	27	9,17
601 - 700	8	28,68

*Mittelwerte der Organkonzentrationen aller Tiere,
die im angegebenen Zeitraum starben. Es wurden jeweils
zwei bis vierzehn Organe in einem Arbeitsgang unter-
sucht.

Tabelle 11

Toxizität von Tetraäthylgermanium

(Mengenangaben in Gramm pro Kilogramm)

(F. Caujolle und Mitarbeiter 1963a)

Tier	Art der Beibringung	Größte Dosis, die nie töd- lich war, in	DL 50	Geringste Dosis die immer töd- lich war, in
		g/kg	g/kg	g/kg
Ratte	I.P.	0,25	0,78	2,0
	P.O.	0,25	0,73	1,0
Maus	I.P.	1,5	3,58	4,5
	P.O.	7,0	7,61	9,8

Tabelle 12

Lokalisation von Germanium in Mäusegeweben nach
peroraler Einnahme der halben infraletalen Dosis
von Tetraäthylgermanium

(Angaben erfolgen in γ Germanium pro Gramm des
untersuchten Organs. Die Nachweisgrenze lag
bei 0,01 γ .)

(F. Caujolle und Mitarbeiter 1963b)

	I. Gruppe		II. Gruppe		III. Gruppe	
	nach	1-4h 8-16h	24h-3d	4-7d	15-30d	40-70d
Gesamt. Blut	2,44	2,93	0,85	0,56	0,61	0,33
Leber	2,20	2,90	0,80	0,81	0,82	0,26
Nieren	4,10	6,36	0,93	0,58	0,57	0,23
Pankreas	1,72	3,76	1,47	0,95	0,34	0,11
Milz	1,36	2,56	4,98	1,89	1,15	0,41
Lunge	1,76	2,83	1,45	0,56	0,11	0,02
Gehirn	1,41	3,77	0,39	0,38	0,44	0,21
Knochen	1,69	4,30	10,3	3,61	1,58	1,91
Fett	1,02	9,64	2,31	-	0,42	0,03

Tabelle 13

Giftigkeit der Hexaalkyldigermoxane $R_3Ge - O - GeR_3$
(Bouissou und Mitarbeiter 1964)

Mengenangaben in Gramm pro Kilogramm

Werte für R	Tier	Art der Beibringung	DL 50 in 24h	infrasetale Dosis	immer töd- liche Dosis
CH ₃	Ratte	{ P.O	0,41	0,10	0,47
		= { I.P.	0,23	0,13	0,20
		{ I.V.	0,195	0,18	0,25
	Maus	{ P.O.	0,39	0,12	0,47
		= { I.P.	0,23	0,10	0,17
		{ I.V.	0,11	0,05	0,34
C ₂ H ₅	Ratte	{ P.O.	0,11	0,05	0,34
		= { I.P.	0,03	0,02	0,10
		{ I.V.	0,04	0,02	0,10
	Maus	{ P.O.	0,65	0,20	1,50
		= { I.P.	0,11	0,07	0,26
		{ I.V.	3,50	1,74	5,66
C ₃ H ₇	Ratte	{ P.O.	3,50	1,74	5,66
		= { I.P.	2,65	1,00	4,00
		{ I.V.	4,66	2,00	5,04
	Maus	{ P.O.	7,38	2,00	9,50
		= { I.P.	7,43	2,83	8,00
		{ I.V.			

H. Literaturverzeichnis

1. BAILEY, G.H., DAVIDSON, P.B., and BUNTING, C.H.
The effect of Germanium dioxid on the rabbit.
J. Am. Med. Assoc. 84, 1722 (1925)
2. BODANSKY, M., and HARTMANN, H.C.
The effect of Germanium dioxid in experimental
anemia with observations on the action of this
compound in producing kidney injury.
J. Metabol. Res. 4, 515 (1923)
3. BOUISSOU, H., CAUJOLLE, D., CAUJOLLE, F. et
VOISIN, C.
Toxicité des hexa-N-alcoyldigermoxanes.
C. R. Acad. Sci. (Paris) 259, 3408 (1964)
4. BROWNING, E.
Toxicity of industrial metals.
Butterworths, London, 1961
5. CARPENTER, Ph.L., FULTON, M., and STUART, C.A.
Stimulation of bacterial growth rate by methyl-
germanic oxide.
J. Bact. 29, 18 (1935)
Zit. Rijkens and van der Kerk
6. CAUJOLLE, D., DAO-HUY-GIAO, FOULQUIER, J.L.,
et VOISIN, M.C.
Toxicité du Dimethylgermoxane et du Dibutyl-
germoxane.
Ann. Biol. Clin. (Paris) 24, 479 (1966)

7. CAUJOLLE, F., CAUJOLLE, D. et BOUISSOU, H.
Toxicité des germanes aliphatiques pour le rat
et la souris.
C. R. Acad. Sci.(Paris) 257, 551 (1963a)
8. CAUJOLLE, F., CAUJOLLE, D. et MAGNA, H.
Évolution de la localisation du germanium chez
la souris après ingestion de tétraéthylgermane.
C. R. Acad. Sci. (Paris) 257, 1563 (1963b)
9. CAUJOLLE, F., CAUJOLLE, D., DAO-HUY-GIAO,
FOULQUIER J.L. et MAUREL, E.
Relations entre la structure et la toxicité des
germanes aliphatiques.
C. R. Acad. Sci. (D) (Paris) 262, 1302 (1966a)
10. CAUJOLLE, F., HURON, R., MOULAS, F. et CROS, S.
Comparaison statistique des actions tératogènes
de deux produits.
Ann. Pharm. Franc. 24, 23 (1966b)
11. CREMER, J.E. and ALDRIDGE, W.N.
Toxicological and biochemical studies on some
trialkylgermanium compounds.
Brit. J. Industr. Med. 21, 214 (1964)
12. DUDLEY, H.C.
Pharmacological studies of Radiogermanium (Ge71).
Inhalation of dusts.
Arch. Ind. Hyg. 8, 528 (1953)

13. DUDLEY, H.C. and WALLACE E.J.
Pharmacological studies of radiogermanium (Ge^{71}).
A.M.A. Arch. Indust. Hyg. 61, 263 (1952)
Zit.: Dudley 1953
14. EL WARDANI, S.A.
On the geochemistry of Germanium.
Geochim. Cosmochim. Acta 13, 5 (1957)
Zit. Schroeder und Ballassa 1967
15. GEILMANN, W. und BRÜNGER, K.
Über die Aufnahme von Germanium durch Pflanzen.
Biochem. Z., 275, 387 (1935)
16. GIC: Germanium
Presented by the Germanium Information Center,
Kansas City, Missouri, USA
Published 1962, revised 1964
17. GLEASON, G.I.
A positron cow.
Int. J. Appl. Radiat., 8, 90 (1960)
18. GOLDSCHMIDT, V.M.
Geochemistry.
ed. by Muir, A. Clarendon, Oxford 1958
Zit. Schroeder und Ballassa 1967
19. HADDOW, A. and BERGEL, F.
Private Mitteilung and Rijkens and van der Kerk

20. HAMMET, F.S., MÜLLER, J.H. and NOWREY, J.E.
Relative toxicity of Germanium and Arsenic
for the albino rat.
J. Pharmacol. Exptl. Therap. 19, 337 (1922a)
21. HAMMET, F.S., Nowrey, J.E. and MÜLLER, J.H.
The erythropoietic action of Germanium dioxide.
J. Exptl. Med. 35, 173 (1922b)
22. HARROLD, G.C., MEEK, S.F. and MCCORD, C.P.
The physiologic properties of Germanium.
Industr. Med. Surg. 13, 236 (1944)
23. HUEPER, W.C.
Effects of overdoses of Germanium dioxid
upon the blood and tissues of rabbits.
Am. J. Med. Sci. (Philadelphia), 181, 820 (1931)
24. ISHIWARA, F.
Über den Einfluß 58 verschiedener chemischer
Verbindungen auf den Tierkrebs.
Gann, Tokyo 21, 1 (1927)
Ref. Ber. Ges. Physiol. u. exptl. Pharmakol. 49,
177 (1929)
25. ISHIWARA, F.
Über die Beeinflussung von Mäusecarcinom durch
verschiedene Metallarten.
Trans. Jap. Path. Soc. 16, 261 (1928)
Ref.: Ber. Ges. Physiol. u. exptl. Pharmakol. 49,
615 (1929)

26. KAST, L., CROLL, H.M. and SCHMITZ, H.W.
The therapeutic use of Germanium dioxide
in anemia.
J. Lab. Clin. Med. 7, 643 (1922)

27. KEESER, I.
Beitrag zur Pharmakologie der Germaniumver-
bindungen.
Arch. expt. Path. und Pharm. 113, 232 (1926)

28. KEIL, W.
Über die angebliche blutbildende Wirkung des
Germaniumdioxyds.
Klin. Wschr. 5, 62 (1926)

29. MASON, B.
Principles of geochemistry.
2nd Edition, Wiley, New York 1958
Zit. Schroeder und Ballassa 1967

30. MÜLLER, J.H. and ISZARD, M.S.
Erythropoietic action, cumulative effect and
elimination of Germanium Dioxide.
Am. J. Med. Sci. 163, 364 (1922)

31. MÜLLER, J.H.
Toxicity of several allotropic modifications
of germanic oxide.
J. Pharm. exptl. Therap. 42, 277 (1931)

32. PANETH, F. und JOACHIMOGLU, G.
Über die pharmakologischen Eigenschaften des
Zinnwasserstoffs und Germaniumwasserstoffs.
Ber. Dtsch. Chem. Ges. 57, 1925 (1924)

33. RIJKENS, F. and van der KERK, G.J.M.
Investigations in the field of Organogermanium chemistry.
Ed. by the Germanium Research Committee,
Utrecht 1964.
34. ROCHOW, E.G. and SINDLER, B.M.
Dimethylgermanium oxide. Toxicity and effect on blood composition.
J. Am. Chem. Sec. 72, 1218 (1950)
35. RÖMPP, H.
Chemie Lexikon; 6. Auflage,
Franckh'sche Verlagsbuchhandlung W. Keller & Co.
Stuttgart 1966.
36. ROSENFELD, G. and WALLACE, E.J.
Studies of the acute and chronic toxicity of Germanium.
Arch. Ind. Hyg. 8, 466 (1953)
37. ROSENFELD, G.
Studies of the metabolism of Germanium.
Arch. Biochem. 48, 84 (1953/54)
38. ROSENFELD, G.
Spectrophotometric determination of Germanium in biological materials.
Anal. Biochem. 1, 469 (1960)
39. ROTHERMUNDT, M. und BURSCHKIES, K.
Über die Bedeutung des Germaniums für die Chemotherapie
Zeitschr. Immunitätsforsch. exp. Therapie
87, 445 (1936)

40. SANOTSKII, I.V.
The toxic characteristics of Germanium.
Toksikol. Novykh. Prom. Khim. Veshchestv.
1961 (No 2), 83
Ref: Chem. Abstr. 57, 14113e (1962)
41. SCHROEDER, H.A. and BALLASSA, J.J.
Abnormal trace metals in man: Germanium.
J. Chron. Dis., 20, 211 (1967a)
42. SCHROEDER, H.A. and BALLASSA, J.J.
Arsenic, Germanium, Tin and Vanadium in mice:
effect on growth, survival and tissue levels.
J. Nutrition, 92, 245 (1967b)
43. SCHUSTOW, W.Ja.
Rol mikroelementow w krowotworeniu
(Die Rolle der Mikroelemente in der Blutbildung)
Ter. Arkh. (Russ.) 35, 3 (1963)
44. SCHWARZ, R. und SCHOLZ, H.
Beiträge zur Chemie des Germaniums XVIII.
Mitteil.: Therapeutische Versuche mit
Germaniumdioxid
Ber. Dtsch. Chem. Ges. 74, 1676 (1941)
45. SIJPESTEIJN, A.K., RIJKENS, F., LUIJTEN, J.G.A.
and WILLEMSSENS, L.C.
On the antifungal and antibacterial activity
of some trisubstituted organogermanium,
organotin and organolead compounds.
Antonie van Leeuwenhoek 28, 346 (1962)

46. SIJPESTEIJN A.K., RIJKENS, F. and van der KERK, G.J.M.
Antimicrobial activity of organogermanium derivatives.
Nature (London) 201, 736 (1964a)
47. SIJPESTEIJN A.K., RIJKENS, F. and van der KERK, G.J.M.
Antimicrobial activity of trialkylgermanium acetates and the influence of the medium.
Antonie van Leeuwenhoek 30, 113 (1964b)
48. TAUBERGER, G. und KLIMMER, O.R.
Zur Pharmakologie organischer Zinnverbindungen.
Arch. expt. Path. und Pharm. 242, 370 (1961)
49. WEBSTER, S.H.
Volatile hydrides of toxicological importance.
J. Industr. Hyg. 28, 167 (1946)

Zum Schluß der Arbeit möchte ich Frau Privatdozentin Dr. Dr. M. Geldmacher-v.Mallinckrodt für die Überlassung des Themas, für ihre außergewöhnlich große Hilfsbereitschaft und den zu jeder Zeit so freundlich erteilten Rat sehr herzlich danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. E. Weinig für die Arbeitsmöglichkeit in seinem Institut und die Förderung bei der Durchführung der Arbeit.

Lebenslauf

Am 30. Mai 1936 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Zalem Rezwani und seiner Ehefrau Farkhondeh Rezwani, geb. Tabibian, in Nahawand - Iran - geboren.

Die Grundschule besuchte ich in Nahawand. Das Gymnasium besuchte ich bis zur 3. Klasse in Nahawand, ab der 4. Klasse in Tehran. Im August 1955 erhielt ich das Reifezeugnis des Gymnasiums Hadaf in Tehran.

Im Wintersemester 1957/58 begann ich das Medizinstudium an der Universität München. Dort bestand ich am 24. Oktober 1960 das Vorphysikum. Ab Wintersemester 1960/61 studierte ich an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg. Am 6. Februar 1962 bestand ich dort das Physikum und am 10. Juni 1966 die ärztliche Prüfung (Staatsexamen).

Vom 10. Juli bis 10. Oktober 1967 war ich als Medizinalassistent am Institut für gerichtliche Medizin und Kriminalistik der Universität Erlangen-Nürnberg.

Zur Zeit bin ich als Medizinalassistent an der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen tätig.

Offsetdruck - Fotodruck

Josef Hogl

8520 Erlangen, Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz,) Tel. 22990

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 852 Erlangen, Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 2 29 90
